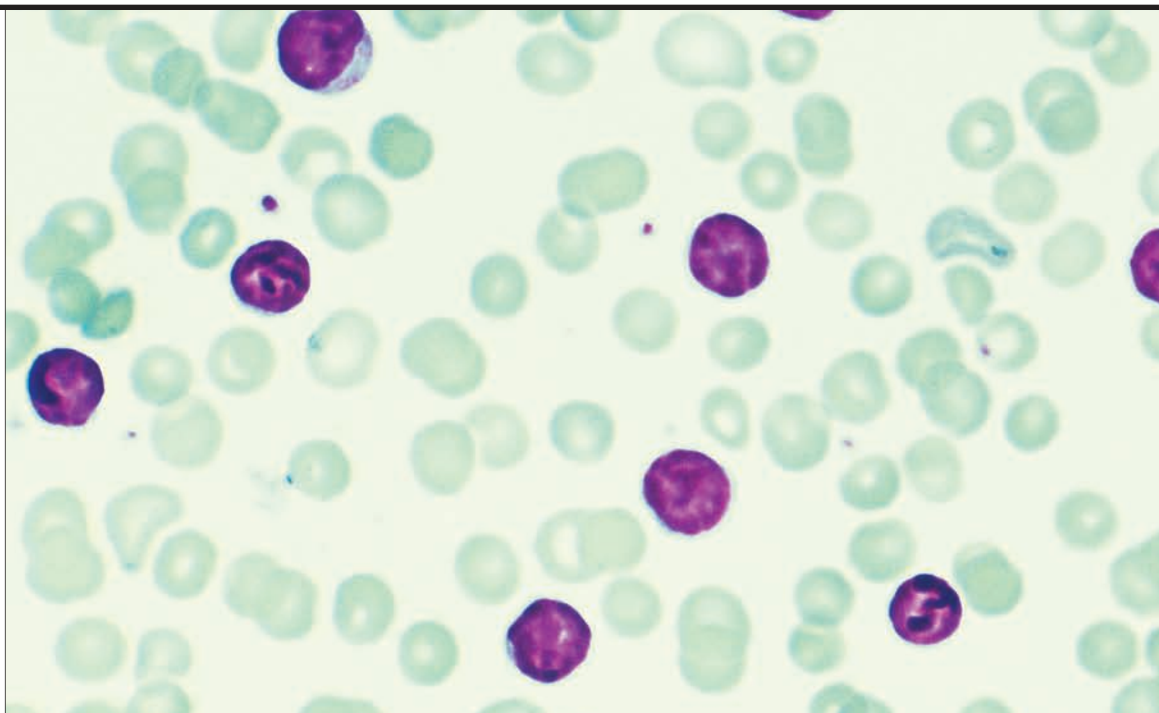
DOSSIER

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

DOSSIER ÉLABORÉ SELON LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU Pr VÉRONIQUE LEBLOND
Service d'hématologie clinique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
veronique.leblond@aphp.fr

V. Leblond déclare avoir des liens d'intérêts ponctuels avec Acerta, Cellectis, Janssen, Janssen-Cilag, Gilead, GSK, Mundipharma, Pharmacyclics Roche et avoir été prise en charge lors de congrès par Mundipharma, Pfizer et Roche.



© M. I. WALKER / BSIP

Définie par la présence de plus de 5 G/L de lymphocytes B monoclonaux dans le sang, la leucémie lymphoïde chronique est l'hémopathie maligne la plus fréquente en Occident, avec environ 3 300 nouveaux cas par an en France. L'évolution de la maladie est très hétérogène, et l'un des enjeux majeurs est maintenant de définir des facteurs pronostiques permettant d'établir un risque évolutif. Le traitement des formes actives de leucémie lymphoïde chronique, définies selon la classification de Binet, a bénéficié de progrès considérables ces dernières années ; les traitements de première ligne, des rechutes et des formes réfractaires sont bien codifiés mais les stratégies thérapeutiques évoluent constamment en fonction de l'apparition de nouvelles thérapies. De plus en plus de traitements ciblés sont administrés par voie orale à des patients âgés et polymédicamentés ; cela impose une offre de soins multidisciplinaire qui ne doit plus être « hospitalo-centrée » mais « hospitalo-guidée ».

SOMMAIRE

Définition, classification et facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique

Des lymphocytes supérieurs à 5 000/mm³ plus de 3 mois

HÉLÈNE LEQUEU, ANNE-SOPHIE MICHALLET
Centre Léon-Bérard, Lyon, France
anne-sophie.michallet@lyon.unicancer.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par une hyperlymphocytose sanguine composée d'une population de lymphocytes matures monoclonaux avec ou sans syndrome tumoral. Elle peut également se caractériser par une forme tumorale stricte avec un tableau de polyadénopathies sans lymphocytose circulante ; on parle alors de lymphome lymphocytique.

Il s'agit de la leucémie de l'adulte la plus fréquente en Occident avec, en France, une incidence d'environ 3 300 nouveaux cas par an (dernières données épidémiologiques de la Haute Autorité de santé, 2011).[1]

Son caractère très hétérogène en termes de présentation clinique et biologique, mais surtout d'évolution, en fait une pathologie passionnante et complexe avec un enjeu actuel majeur : celui de définir des facteurs pronostiques permettant d'établir un risque évolutif.

Hyperlymphocytose associée ou non à un syndrome tumoral

La leucémie lymphoïde chronique est caractérisée par une prolifération lymphocytaire monoclonale supérieure à 5 000/mm³ sur une durée supérieure à 3 mois. Il s'agit d'une population de lymphocytes matures monoclonaux (*v.* figure) dont les caractéristiques phénotypiques classiques sont représentées par un score de Matutes (tableau 1) supérieur ou égal à 4/5.[2]

En cas de doute cytologique et immunophénotypique, de nouveaux marqueurs membranaires tels que le CD200,[3] le CD148, aident les biologistes à distinguer les clones LLC des lymphocytes du lymphome à cellules du manteau, dont le pronostic et l'évolution diffèrent. Les clones LLC expriment plus volontiers le CD200 et le CD148 de façon combinée.

Sur le plan clinique, cette hyperlymphocytose s'accompagne ou non d'un syndrome tumoral se caractérisant par des adénopathies non douloureuses, non adhérentes au plan profond/mobile et non indurées. Les autres manifestations cliniques sont liées aux conséquences des éventuelles cytopénies (syndrome anémique, syndrome hémorragique, syndrome infectieux) et de l'hypogammaglobulinémie (épisodes infectieux répétés). La maladie peut aussi être asymptomatique, et être découverte sur un bilan sanguin réalisé pour une toute autre cause.

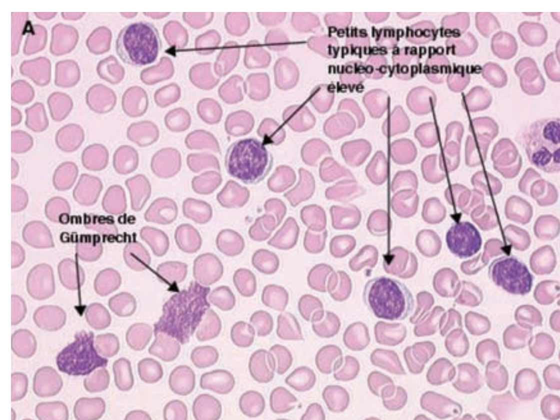


Figure. Hyperlymphocytose sanguine typique de leucémie lymphoïde chronique.

Classifications : 3 stades

Une des premières classifications à voir le jour a été celle de Rai (tableau 2), intégrant les critères clinico-biologiques simples.[2]

Elle est actuellement peu utilisée, et on lui préfère bien souvent la classification de Binet (tableau 3),[2, 4] plus adaptée en termes d'évaluation pronostique et de choix thérapeutique. Elle évalue la présence ou non d'un syndrome tumoral en dénombrant le nombre d'aires ganglionnaires atteintes. Pour mémoire, les aires ganglionnaires sont au nombre de cinq : cervicale, axillaire, inguinale (unilatérale ou bilatérale), splénique et « hépatique ». La classification de Binet prend également en compte les cytopénies associées (anémie et thrombopénie) :

– le stade A est dit de bon pronostic, la médiane de survie est supérieure à 10 ans. Il regroupe cependant différents

profils de leucémie lymphoïde chronique avec des évolutions qui peuvent se faire vers les stades B ou C assez rapidement, ou restent indolentes ;
– le stade B, de pronostic intermédiaire, a une médiane de survie d'environ 5 ans ;
– le stade C, quant à lui, a un pronostic plus réservé, avec une médiane de survie à 2 ans.

Il est en revanche indispensable de distinguer les stades C immuns des stades C infiltratifs dont le pronostic et la stratégie thérapeutique diffèrent.

Les stades C immuns correspondent aux cytopénies liées à un mécanisme auto-immun : l'anémie est alors une anémie hémolytique auto-immune, souvent à anticorps chauds. Sont retrouvés les critères classiques de ce type d'anémie :
– régénérative (réticulocytes augmentés > 120 G/L) ;
– stigmates d'hémolyse (lactate-déshydrogénase [LDH], bilirubine libre élevée, haptoglobine effondrée) ;
– caractère immunologique (anticorps anti-hématie).

La thrombopénie est également immunologique et souvent profonde.

Dans les stades C infiltratifs, les cytopénies sont le fait d'une insuffisance médullaire par infiltration massive de la moelle osseuse par le clone de leucémie lymphoïde chronique.

Dans un cas, les cytopénies sont immunologiques et non pas liées à l'infiltration maladie. Le diagnostic est fait sur le bilan médullaire (myélogramme et/ou biopsie ostéo-médullaire).

SCORE DE MATUTES		
Marqueurs	**1 point**	**0 point**
CD5	Positif	Négatif
CD22	Faible expression/négatif	Moyenne/forte expression
CD23	Positif	Négatif
FMC7	Négatif	Positif
Immunoglobuline de surface	Faible expression	Moyenne/forte expression

Tableau 1.

CLASSIFICATION DE RAI	
0	Lymphocytose > 5 000/mm³
1	Lymphocytose + adénopathies
2	Lymphocytose + hépato/splénomégalie
3	Lymphocytose + anémie < 110 g/L
4	Lymphocytose + thrombopénie < 100 G/L

Tableau 2.

CLASSIFICATION DE BINET		
STADE	**Aires lymphoïdes palpables**	**Hémoglobine < 100 g/L et/ou plaquettes < 100 G/L**
A	< 3	Non
B	≥ 3	Non
C	Indifférent	Oui

Tableau 3. Dans cette classification, ne sont pas pris en compte les aires lymphoïdes profondes et le type du mécanisme central ou périphérique de l'anémie et/ou de la thrombopénie. D'après la réf. 4.

Quels facteurs pronostiques ?

Face à une maladie extrêmement hétérogène et afin d'améliorer la prise en charge des patients, il est important d'affiner la liste des facteurs pronostiques, qui ne sont plus uniquement constitués de scores cliniques.[5]

Ils sont intimement liés, d'une part, au patient et, d'autre part, aux caractéristiques de la maladie hématologique et à son évolution.

Leur évaluation donne des informations aux différentes étapes de la maladie : aide à l'évaluation du risque évolutif lors du diagnostic et au moment des rechutes, aide à la décision thérapeutique notamment.[6]

Facteurs pronostiques inhérents au patient

Le concept de *fit*/*unfit**. Bien que la leucémie lymphoïde chronique soit une pathologie du sujet âgé (médiane d'âge de 72 ans), actuellement près de 20 % des patients ont moins de 55 ans lors du diagnostic. Parmi cette population, elle aussi hétérogène, certains patients ont peu ou pas de comorbidités : ils sont dits *« fit »* et sont éligibles à la chimiothérapie. D'autres sont âgés et/ou ont des comorbidités, ils sont *« unfit »* et ne sont pas éligibles à la même prise en charge thérapeutique. En effet, pour une même maladie, le traitement proposé dépend du profil du patient et de la présence de comorbidités actives.[7]

Facteurs pronostiques relatifs au clone

Grace aux avancées techniques en termes d'étude génomique et de biologie moléculaire, la caractérisation des hémopathies est de plus en plus précise. Le clinicien a accès à de plus en plus d'analyses (toujours réalisées par des laboratoires spécialisés) afin d'évaluer son risque évolutif.

Antigène CD 38. L'antigène de membrane CD38 est un promoteur de la survie et de la prolifération cellulaire. Son expression à la surface de la cellule clonale est donc un facteur pronostique péjoratif.[8]

Statut mutationnel des chaînes lourdes des immunoglobulines. Un statut muté est associé à un meilleur pronostic qu'un statut non muté. Contrairement aux anomalies cytogénétiques décrites ci-dessus, cet état mutationnel semble stable tout au long de l'histoire de la maladie. Cependant, en dehors des essais >>>

* Patient « *fit* » : patient en parfait état général, capable de recevoir une immuno-chimiothérapie conventionnelle. Patient « *unfit* » : patient dont l'état général est médiocre ou qui a des comorbidités actives.

LYMPHOCYTOSE MONOCLONALE

La lymphocytose monoclonale B (différente du stade Rai 0) correspond à une prolifération monoclonale lymphocytaire B à un taux inférieur à 5 000/mm^3.[13] Il est habituel de distinguer la lymphocytose B monoclonale clinique (chiffre de lymphocytes B clonaux entre 0,5 et 5 G/L) avec un risque d'évolution vers une leucémie lymphoïde chronique, et la lymphocytose B monoclonale infraclinique (chiffre de lymphocytes B clonaux est inférieur à 0,5 G/L) à faible potentiel évolutif. La lymphocytose monoclonale se distingue de la leucémie lymphoïde chronique par un moindre déficit immunitaire (taux d'immunoglobulines de types G, A et M plus élevés), et donc un risque infectieux inférieur. Le profil génétique est également plus favorable (fréquence moins importante des anomalies cytogénétiques défavorables).

cliniques, la caractérisation du statut mutationnel ne se réalise pas encore en routine.[9]

Cytogénétique. Certaines anomalies dépistées par hybridation *in situ* (FISH) constituent des éléments pronostiques majeurs reconnus depuis plusieurs années.

La délétion 13q est associée à un meilleur pronostic et souvent associée à un statut des immunoglobulines muté.

Les délétions 11q et 17p sont synonymes de pronostic péjoratif.

La délétion 11q concerne un domaine du gène *ATM*, un gène suppresseur de tumeur.

La délétion 17p est souvent associée sur le plan moléculaire à une anomalie (mutation) de la protéine TP53. Elle est notée chez 7 % des patients lors du diagnostic, en revanche son incidence augmente avec le nombre de lignes de traitement ou chez les patients dits réfractaires aux chimiothérapies dites conventionnelles.

Mutation P53. La protéine TP53, appelée gardien du génome, est encodée par le gène *p53* (gène donc suppresseur de tumeur, situé sur le bras court du chromosome 17). Elle peut donc se retrouver mutée en cas de délétion 17p ou être mutée sans anomalie du chromosome 17 dépistée par hybridation *in situ* (FISH).

Apport des nouvelles techniques de séquençage génomiques *(next generation sequencing)*. Grâce à ces techniques, le génome de la leucémie lymphoïde chronique est de mieux en mieux connu et caractérisé. Il a notamment été étudié chez les patients ayant des pathologies réfractaires ou en rechute. Certains gènes tels que *TP53*, *SF3B1* et *ATM* s'avèrent être plus fréquemment mutés que d'autres et associés à un moins bon pronostic. Lorsqu'ils sont mutés de façon combinée (*multiple-hit* ≥ 2 mutations),[10] le pronostic n'en est que plus péjoratif, avec notamment une survie sans progression abaissée, une réponse moindre à l'immuno-chimiothérapie de rattrapage en cas de maladie réfractaire ou en rechute. Ces mutations peuvent être présentes lors du diagnostic ou se surajouter durant l'évolution de la maladie.[11]

Facteurs pronostiques relatifs à l'évolution de la maladie

Le stade de Binet reste le facteur pronostique essentiel dans cette pathologie, permettant de distinguer très clairement les stades A des stades B et C dont le profil de survie à long terme est très différent.

Temps de doublement lymphocytaire. Cet élément simple à apprécier sur les hémogrammes de suivi du patient signe l'importance de la prolifération clonale, et est un outil dynamique. Il est un facteur prédictif péjoratif s'il est inférieur à 12 mois.[2]

Marqueurs sériques. Un taux élevé de taux de LDH signe une activité de prolifération cellulaire intense. Dans la leucémie lymphoïde chronique, il peut également signer une transformation en lymphome de haut grade appelée syndrome de Richter.

Le taux de bêta-2-microglobuline est également le reflet de la masse tumorale.

Un taux de thymidine kinase sérique élevé est un marqueur de l'activité proliférative.[12] Cette enzyme cellulaire est en effet impliquée dans la réparation de l'ADN lors de sa synthèse ; elle est présente dans les cellules en division et absente dans les cellules quiescentes.

Nombre de lignes antérieures et caractère réfractaire de la maladie. La survenue d'une rechute précoce, voire une maladie d'emblée réfractaire est un facteur de mauvais pronostic. Une rechute est jugée précoce lorsqu'elle survient dans les 3 ans suivant la dernière ligne thérapeutique. Dans ce contexte, la chimiothérapie conventionnelle ne semble pas ou peu adaptée à la prise en charge de ces patients et l'orientation vers les nouvelles thérapies dites ciblées (inhibiteur de la voie du *B-cell receptor*) semble la meilleure option.

ÉLABORER DES SCORES COMPOSITES

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique demeure encore fondés sur les données cliniques, et la classification de Binet reste essentielle pour orienter le médecin vers une attitude thérapeutique dite attentiste (stade A de la maladie, patient asymptomatique) ou un traitement actif (maladie active stade B ou C). Il est essentiel de connaître le statut cytogénétique du patient, et ce avant toute décision thérapeutique compte tenu de l'importance pronostique de la délétion 17p ou du statut p53 dans cette maladie. Cette notion est d'autant plus vraie avec l'arrivée des thérapies ciblées en raison de leur efficacité chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique porteurs de ces anomalies en première ligne de traitement ou en rechute.

L'avenir de la stratification du risque évolutif des leucémies lymphoïdes chroniques est donc probablement lié à la création de scores composites cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

RÉSUMÉ DÉFINITION, CLASSIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE
La leucémie lymphoïde chronique est caractérisée par une hyperlymphocytose sanguine composée d'une population de lymphocytes matures monoclonaux avec ou sans syndrome tumoral. Il s'agit de l'hémopathie maligne la plus fréquente en Occident caractérisée par une prolifération lymphocytaire monoclonale supérieure à 5 000/mm^3 sur une durée supérieure à 3 mois. La classification pronostique de cette pathologie est à la fois clinique reposant sur le stade de Binet mais également biologique. Son caractère très hétérogène en termes de présentation clinique et biologique, mais surtout d'évolution, en fait une pathologie complexe avec un enjeu actuel majeur : celui de définir des facteurs pronostiques permettant d'établir un risque évolutif.

SUMMARY DEFINITION, CLASSIFICATION AND PROGNOSTIC FACTORS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
Chronic lymphoid leukaemia is characterized by the monoclonal proliferation of mature lymphocytes with or without tumoral syndrome. It is the malignant blood disease most frequent in Occident characterized by a monoclonal lymphocytary proliferation > 5 000/mm^3 over one duration higher than 3 months. The prognostic classification of this pathology is at the same time clinical resting on the stage of Binet but also biological. It is very heterogeneous character in term of clinical and biological presentation, but especially of evolution in fact an enthralling and complex pathology with a major current challenge: that to define prognostic factors allowing to establish an evolutionary risk.

RÉFÉRENCES

1. Haute Autorité de santé. Leucémie lymphoïde chronique. Bonne pratique professionnelle. Guides maladies chroniques et ALD, HAS, juin 2016. www.has-sante.fr ou http://bit.ly/2dZ8xyz
2. Société française hématologie. Leucémie lymphoïde chronique. Référentiel, SFH année. sfh. hematologie.net
3. Fan L, Miao Y, Wu YJ, et al. Expression patterns of CD200 and CD148 in leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders and their potential value in differential diagnosis. Leuk lymphoma 2015;53:3329-35.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206.
5. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. J Clin Oncol 2007;25:799-804.
6. Gribben JG. Are prognostic factors in CLL overrated? Oncology (Williston Park) 2011;25:703, 706.
7. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. Drugs Aging 2011;28:163-76.
8. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001;98:181-6.
9. Tschumper RC, Geyer SM, Campbell ME, et al. Immunoglobulin divertsity gene usage predicts unfavorable outcome in a subset of chronic lymphocytic leukemia patients. J Clin Invest 2008;118:306-15.
10. Guièze R, Robbe P, Clifford R, et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. Blood 2015;126:2110-7.
11. Kern W, Schabath R, Haferlach C, Schnittger S, Haferlach T. Diagnostic value of CD200 expression for the differentiation between chronic lymphocytic leukemia (CLL), CLL with increased prolymphocytes (CLL/PL) and mantle cell lymphoma. Blood 2012;120:2660.
12. Xu W, Shen QD, Yu H. Serum thymidine kinase and LPL and its associated prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. Chin J Hematol 2009;30:23-6.
13. Butler T, Gribben JG. Biological and clinical significance of molecular profiling in chronic lymphocytic leukemia. Blood Rev 2010;24:135-41.

Indications thérapeutiques dans la leucémie lymphoïde chronique

Traiter les formes actives de la maladie

XAVIER TROUSSARD
Laboratoire d'hématologie, hôpital de la Côte de Nacre, CHU de Caen, Caen, France.
troussard-x@chu-caen.fr

L'auteur déclare des liens d'intérêts avec Gilead, Janssen, Roche.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies dans les pays de l'Ouest, alors qu'elle est rare en Asie. Avec environ 4 500 nouveaux cas incidents en 2012, elle représente en France environ 1 % de l'ensemble des cancers incidents, et atteint de façon préférentielle l'homme (56,5 %) ; l'âge médian des patients lors du diagnostic est de 72 ans. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale (4,8/100 000 personnes/années [PA] chez l'homme, 2,2/100 000 PA chez la femme) augmente régulièrement avec l'âge.[1] La survie nette à 5 ans a augmenté de 77 % sur la période 1989-1993 à 85 % sur la période 2005-2010.[2] La LLC se définit par la présence de plus de 5 G/L de lymphocytes B clonaux, alors que la lymphocytose B monoclonale correspond à moins de 5 G/L de lymphocytes B clonaux en absence de signe clinique de syndrome lympho-prolifératif.

L'évolution de la LLC est très hétérogène ; certains patients ont une évolution indolente avec une survie globale identique à des patients du même âge indemnes de la maladie, d'autres ont une évolution rapidement progressive avec le besoin d'un traitement pour contrôler la maladie. Le traitement est indiqué dans les formes actives de la maladie : les stades A et B progressifs et le stade C de la classification de Binet.[3, 4] Les critères de maladie active sont présentés dans le **tableau 1**.

Dans cet article, nous envisagerons le traitement de la LLC en première ligne et celui des patients en rechute ou réfractaires (R/R), avec ou sans inactivation de *TP53* : présence d'une délétion 17p et/ou mutations du gène *TP53* (17p13.1). Nous discuterons la place de l'immuno-chimiothérapie, notamment le choix de l'anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab et des inhibiteurs du BCR *(B-cell receptor)*, en nous limitant aux médicaments qui ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) : les inhibiteurs de la *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) avec l'ibrutinib et les inhibiteurs de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-delta avec l'idélalisib **(tableau 2)**. Compte tenu de son impact, la recherche d'une inactivation de *TP53* doit être réalisée avant chaque ligne thérapeutique, sa présence modifiant la stratégie. Identifiée chez 8 à 15 % des patients en première ligne, sa fréquence augmente à 35-50 % chez les patients avec une LLC en rechute ou réfractaires.[5]

Traitement de première ligne

Patients sans inactivation de *TP53* (absence de del17p13.1 et de mutations de *TP53*)

Les traitements proposés ont des profils de tolérance et des efficacités différentes. Les indications varient en fonction de l'état général du patient. Les patients *« fit »* sont les patients en bon état général, ils sont définis par un indice de comorbidité mesuré sur la CIRS *(cumulative illness rating scale)* inférieur à 6 et/ou une clairance de la créatinine supérieure à 70 mL/min.[6] Les patients *« unfit »*, non éligibles à un traitement par la fludarabine, sont souvent définis par un CIRS supérieur à 6 et/ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 69 mL/min (selon la formule de Cockcroft et Gault).

PATIENTS *« FIT »* ÉLIGIBLES À UN TRAITEMENT PAR LA FLUDARABINE

L'immunochimiothérapie associant fludarabine, cyclophosphamide et rituximab est le traitement de référence

L'essai randomisé CLL8 a comparé chez des patients jeunes (âge médian : 61 ans [30-81]), 6 cycles de fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FC-R) à 6 cycles de fludarabine-cyclophosphamide (FC). En France, il est habituel de donner la fludarabine et le cyclophosphamide, non par voie intraveineuse (IV) mais *per os*.

• L'association FC-R est supérieure à l'association FC. La survie sans progression, objectif principal de l'étude, est de 51,8 mois dans le bras FC-R et de 32,8 mois dans le bras FC. La survie globale est meilleure dans le bras FC-R, avec un risque de décès réduit de 33 %. L'avantage de survie sans progression et de survie globale est cependant associé à une toxicité augmentée, avec 34 % de neutropénies et 25 % d'infections de grades 3-4.[7] Après un suivi plus long (5,9 ans), la supériorité de l'association FC-R est confirmée, avec une médiane de survie sans

CRITÈRES DE MALADIE ACTIVE DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE
a) Atteinte médullaire progressive, avec développement ou aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.
b) Splénomégalie massive de 6 cm au-dessous de la marge costale ou augmentant de taille progressivement ou symptomatique.
c) Adénopathies de grande taille d'au moins 10 cm dans le plus long diamètre, ou augmentant de taille progressivement, ou symptomatiques.
d) Lymphocytose progressive avec augmentation de plus 50 % sur une période de 2 mois ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois. Chez les patients dont la lymphocytose est < 30 G/L, le temps de doublement ne peut pas être utilisé seul comme critère de traitement.
e) Anémie et/ou thrombopénie immune répondant insuffisamment aux corticostéroïdes ou autres traitements usuels.
f) Signes généraux en rapport avec la maladie : perte de poids de 10 % ou plus non volontaire dans les 6 mois précédents, asthénie significative (ECOG PS ≥ 2 ; incapacité à travailler ou effectuer les activités usuelles), fièvre de plus de 38 °C durant 2 semaines ou plus sans signe d'infection, sueurs nocturnes d'une durée de plus de 1 mois sans signe d'infection.

Tableau 1. ECOG PS : *Eastern Cooperative Oncology Group performance status.* D'après la réf. 3.

PRINCIPALES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES PRESCRITES DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE	
FC-R	Fludarabine : 40 mg/m² *per os* ou 25 mg/m² intraveineux de J1 à J3 Cyclophosphamide : 250 mg/m² *per os* ou intraveineux (même dose) de J1 à J3 Rituximab 375 mg/m² intraveineux J0 au premier cycle puis 500 mg/m² J1
B-R	Bendamustine 90 mg/m² J1 et J2 Rituximab 375 mg/m² intraveineux J0 au premier cycle puis 500 mg/m² J1
Obinutuzumab (en association au chlorambucil)	1 000 mg J1, J8, J15 premier cycle puis J1 pour les cycles 2-6
Ofatumumab (en association au chlorambucil)	Intraveineux à la dose de 300 mg J1 du cycle 1, 1 000 mg à J8 du cycle 1 puis 1 000 mg J1 les cycles suivants
Ibrutinib	420 mg *per os* par jour en continu
Idélalisib plus rituximab	150 mg matin et soir *per os* en continu

Tableau 2.

progression de 56,8 mois et de survie globale non atteinte dans le bras « FC-R ».
Les résultats observés sont dépendants des facteurs pronostiques initiaux : dans le bras FC-R, la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte en cas de profil *IGHV* muté alors qu'elle est de 33,1 mois en cas de profil non muté. Elle est plus courte chez les patients avec une délétion 17p13.1 (11,3 mois).[8]

Bendamustine et rituximab : une alternative au FC-R

• L'association bendamustine-rituximab (B-R) est efficace, sauf chez les patients avec une inactivation de *TP53*. Une étude de phase II a évalué chez 117 patients avec un âge médian de 64 ans (34-78) la tolérance de 6 cycles de B-R.[8] Le taux de réponse globale est de 88 %, dont 23 % de réponse complète. La médiane de survie sans progression est pour l'ensemble de la cohorte de 33,8 mois ; elle est de seulement 7,8 mois chez les patients avec une délétion 17p et de 34 mois chez les patients avec un DFG supérieur (85 %) ou inférieur à 70 mL/min (25 %).

• L'association B-R est moins efficace mais mieux tolérée que FC-R. L'essai CLL10 a comparé chez les patients *« fit »* et sans délétion 17p six cycles tous les 28 jours de FC-R (284 patients) et 6 cycles de B-R (280 patients).[9] Les caractéristiques des patients sont différentes entre les deux bras, avec un nombre plus élevé de patients de plus de 70 ans (22 % *vs* 14 %) et de patients avec un profil *IGHV* non muté dans le bras B-R. La médiane de survie sans progression, critère de jugement principal de l'essai, est de 53,7 mois dans le bras FC-R et de 43,2 mois dans le bras B-R. Une neutropénie sévère (87,7 % *vs* 67,8 %, $p < 0{,}001$) et des infections sévères sont plus fréquentes dans le bras FC-R (39,8 % *vs* 25,4 %, $p = 0{,}001$) pendant la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après, notamment chez les patients âgés.

PATIENTS « *UNFIT* » : AVEC DES COMORBIDITÉS ET NON ÉLIGIBLES À UN TRAITEMENT PAR LA FLUDARABINE

Association chlorambucil et rituximab ou obinutuzumab

L'essai CLL11 a comparé 6 cycles de chlorambucil (Chl) *per os* en monothérapie (118 patients) [0,5 mg/kg J1 et J15 de chaque cycle de 28 jours] à un traitement >>>

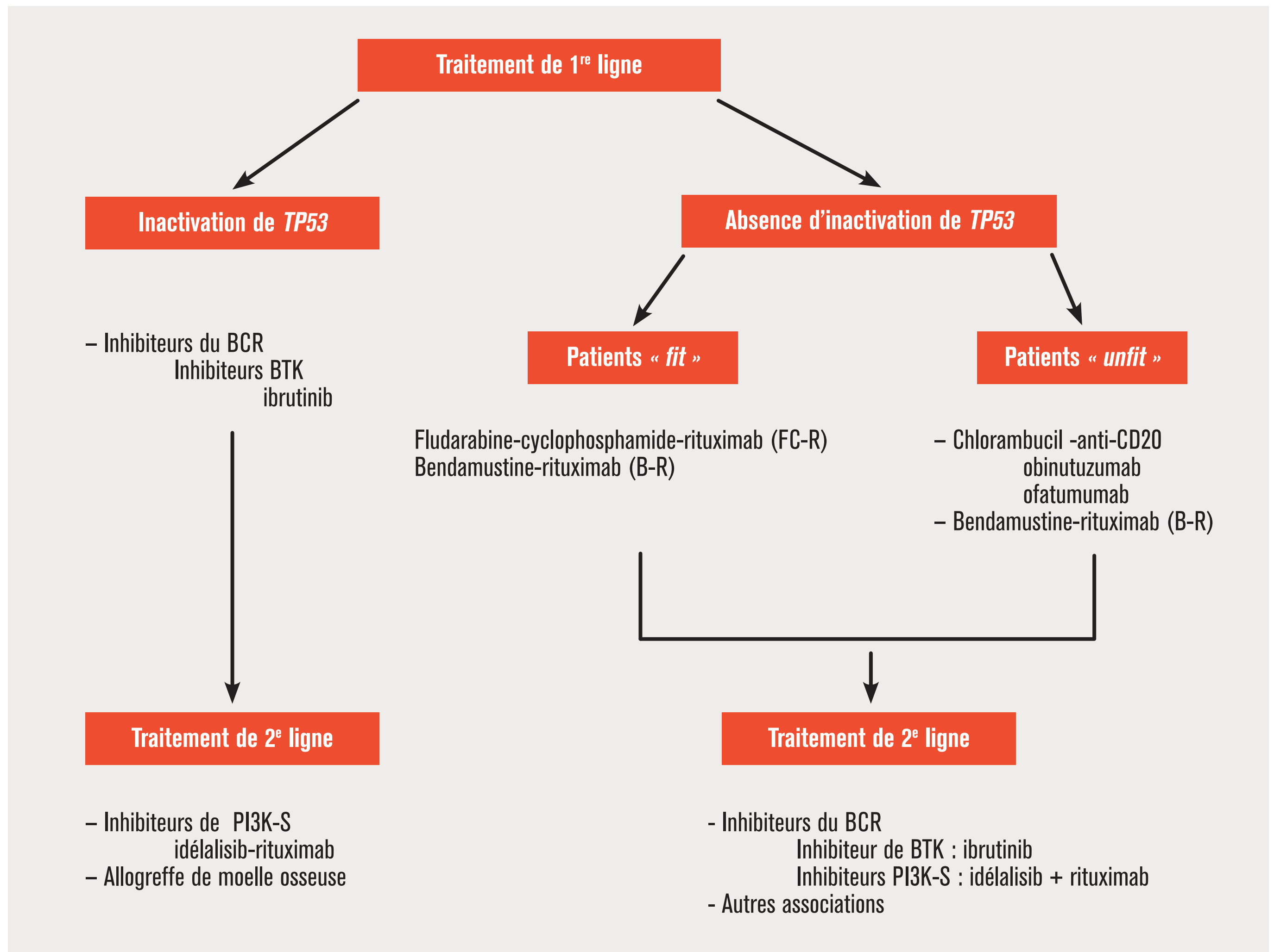


Figure. Traitement de la leucémie lymphoïde chronique. BCR : *B-cell receptor* ; BTK : *Bruton's tyrosine kinase.*

par chlorambucil associé à du rituximab IV (233 patients) [Chl-R] ou à de l'obinutuzumab (G) IV (238 patients) [Chl-G].[10] L'âge médian des patients est de 73 ans et le CIRS médian est de 8.

• Le chlorambucil en monothérapie fait moins bien que lorsqu'il est associé au rituximab ou à l'obinutuzumab. Cet essai montre que, malgré la faible dose de chlorambucil utilisée (420 mg pour un poids de 70 kg), son utilisation en monothérapie n'est plus justifiée.

• L'association chlorambucil-obinutuzumab est supérieure à l'association chlorambucil-rituximab. La médiane de survie sans progression est de 11,1 mois avec chlorambucil seul, 16,3 mois avec Chl-R et 26,7 mois avec Chl-G. Le bénéfice de l'obinutuzumab associé au chlorambucil est identifié dans tous les sous-groupes analysés, à l'exception des patients ayant une délétion 17p.[11] Après un suivi médian de 39 mois, la médiane de survie sans progression est de 28,7 mois dans le bras Chl-G et de 15,7 mois dans le bras Chl-R. Il n'existe cependant pas de différence de survie globale entre les deux bras.[12]

Association chlorambucil et ofatumumab

L'étude COMPLEMENT-1 a comparé chez 447 patients six cycles de chlorambucil en monothérapie (10 mg/m², J1-J7) [226 patients] à l'association chlorambucil et ofatumumab (O) Chl-O (221 patients).[13] L'âge médian des patients est de 69 ans (35-92) ; 72 % des patients ont au moins deux comorbidités et 48 % une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min. Une délétion 17p est identifiée dans 6 % des cas.

• Le chlorambucil en monothérapie fait moins bien que lorsqu'il est associé à l'ofatumumab. La médiane de survie sans progression, objectif principal de l'essai, est de 22,4 mois dans le groupe Chl-O et de 13,1 mois dans le bras chlorambucil. La tolérance est un peu moins bonne dans le bras Chl-O. Les réactions liées à l'admi-

nistration de l'ofatumumab sont fréquentes (67 %), jamais fatales, et ont nécessité l'arrêt de l'ofatumumab dans 3 % des cas.

Association bendamustine et rituximab : une alternative

L'association bendamustine-rituximab a été comparée à l'association chlorambucil- rituximab dans l'étude non randomisée MABLE.[14] En absence de rémission complète, 6 cycles supplémentaires de chlorambucil à la même dose sont donnés.

Le taux de réponse globale, objectif principal de l'étude, est identique dans les deux bras (91 % *vs* 86 % ; p = 0,304) mais le pourcentage de réponse complète est plus important dans le bras B-R (24 % *vs* 9 %). La médiane de survie sans progression est de 39,6 mois dans le bras B-R et de 29,9 mois dans le bras Chl-R, alors qu'il n'existe pas de différence de survie globale entre les deux bras.[15]

Ibrutinib : des indications ont été étendues aux patients avec une LLC devant être traitée en première ligne, non éligibles à un traitement par fludarabine

• L'ibrutinib en monothérapie. L'étude RESONATE 2TM a comparé chez 269 patients de plus de 65 ans l'ibrutinib (420 mg/j jusqu'à progression) au chlorambucil (0,5 mg/kg, J1 et J15 pendant 12 cycles).[16] L'âge médian était de 73 ans, avec 70 % des patients de plus de 70 ans et 32 % des patients avaient un CIRS-G supérieur à 6. Le suivi médian est de 18,4 mois.

• L'ibrutinib est supérieur au chlorambucil. Évaluée par un comité indépendant, la survie sans progression est non atteinte dans le bras ibrutinib et de 18,9 mois dans le bras chlorambucil. La médiane de survie globale n'est atteinte dans aucun des bras. Le taux de réponse globale est de 86 % dans le bras ibrutinib et de 35 % dans le bras chlorambucil. Les effets secondaires observés avec l'ibrutinib sont précoces et habituels.[16]

• Des essais avec l'idélalisib et le rituximab ont été aussi réalisés[17] en première ligne mais cette association en raison d'un risque accru de décès par infection n'a pas reçu d'autorisation en première ligne.

Le traitement par les inhibiteurs du BCR peut être associé à la persistance d'une lymphocytose (rémission partielle avec lymphocytose), qui ne modifie pas le pronostic[18] et la possibilité de résistance.[19, 20]

Patients avec inactivation de *TP53* : délétion 17p13.1 et/ou mutations de *TP53*

COMPTE TENU DE L'ABSENCE D'EFFICACITÉ DU FC-R, LES INHIBITEURS DU BCR SONT INDIQUÉS EN PREMIÈRE LIGNE.

Les patients avec une délétion 17p13.1 et/ou des mutations de *TP53* traités par immuno-chimiothérapie ont un pronostic réservé : la survie sans progression est de 11,3 mois avec FC-R. De nouvelles stratégies doivent être développées chez ces patients.

• Ibrutinib. Il a été évalué chez 51 patients (délétion 17p chez 47 patients, anomalies de *TP53* chez 4 patients), dont 35 patients non antérieurement traités et 16 patients avec une LLC en rechute ou réfractaire : 92 % des patients (44/48) ont eu une réponse objective, avec 50 % de rémission partielle et 42 % de rémission partielle avec persistance de lymphocytose. Chez les 33 patients en 1re ligne, le taux de réponse globale est de 97 % (32/33 patients) avec 55 % de rémission partielle et 42 % de rémission partielle avec persistance d'une lymphocytose.[21]

L'étude RESONATE 17 chez 144 patients avec une délétion 17p a confirmé après un suivi médian de 11,5 mois une réponse globale déterminée par les investigateurs de 83 %, dont 17 % de rémission partielle avec persistance d'une lymphocytose.[22] La médiane de survie sans progression et celle de survie globale ne sont pas atteintes dans cet essai. L'analyse par sous-groupes ne permet pas de dégager de facteur pronostique additionnel.[23]

• Association idélalisib et rituximab. Elle a son autorisation dans cette indication. La prévention des infections doit être réalisée.

Traitement des patients en rechute ou réfractaires

Outre les facteurs de risque déjà décrits, le délai entre la fin du traitement initial et la rechute est un facteur déterminant dans le choix du traitement de la rechute.

Association bendamustine et rituximab, sauf chez les patients avec une inactivation de TP53

Le traitement par bendamustine-rituximab a été évalué chez 78 patients, avec un âge médian de 66,5 ans (42-86) [bendamustine à la dose de 70 mg/m^2, J1 et J2]. L'ORR est de 59 % pour l'ensemble de la cohorte, avec 9 % de rémission complète. Il est seulement de 7,1 % chez les patients avec une délétion 17p. La durée médiane de réponse est de 15,9 mois. La médiane de survie sans progression est de 15,2 mois et la survie globale de 33,9 mois.[24]

Les inhibiteurs du BCR : très efficaces

• L'ibrutinib en monothérapie fait mieux que l'ofatumumab. L'étude RESONATE a comparé l'ofatumumab en monothérapie (196 patients) à l'ibrutinib (195 patients).[25] Après un suivi médian de 9,4 mois, la survie sans progression, objectif principal de l'étude, n'est pas atteinte dans le bras ibrutinib ; elle est de 8,1 mois dans le bras ofatumumab. À 6 mois, elle est respectivement de 88 % et 65 %. La présence d'une délétion 17p13.1 n'intervient pas sur l'efficacité dans le bras ibrutinib. La survie globale est meilleure dans le bras ibrutinib avec un risque de décès réduit de 57 %, quel que soit le groupe de patients étudiés.

• L'association idélalisib et rituximab fait mieux que l'ofatumumab. Une étude[26] a comparé chez 220 patients >>>

(âge médian de 71 ans) *« unfit »* (CIRS médian de 8), de haut risque (profil non muté : 80 %) et antérieurement traités (médiane de traitement antérieur de 3) un traitement par idélalisib (150 mg deux fois par jour) et rituximab à rituximab et placebo. L'analyse intérimaire a démontré la supériorité de l'assocation idélalisib-rituximab ; la survie sans progression (critère de jugement principal) est non atteinte dans le bras idélalisib et rituximab comparé à 5,8 mois dans le bras rituximab et placebo. À 24 mois, elle est de 93 % (bras idélalisib-rituximab) et de 46 % (bras rituximab-placebo). À 12 mois, la survie globale est respectivement de 92 % et 80 %. Les effets bénéfiques de l'association idélalisib-rituximab sont aussi observés en cas de délétion 17p ou anomalies de *TP53*.

D'autres associations évaluées mais non utilisées en pratique usuelle

Il s'agit des associations bendamustine-rituximab plus ibrutinib[27] ou idéalisib.[28] Dans les deux cas, l'efficacité de l'ajout d'un inhibiteur du BCR était significativement supérieure à celle des bras placebo.

DES MODIFICATIONS THÉRAPEUTIQUES CONSIDÉRABLES

En conclusion, le traitement de la LLC s'est considérablement modifié ces dernières années. La place du médecin dans la surveillance des traitements reste essentielle. La LLC doit être traitée en cas de maladie active. Des modifications rapides de la lymphocytose peuvent être observées avec les inhibiteurs du BCR et ne doivent pas être considérées comme un critère de gravité. La survenue d'une résistance doit être dépistée. Le choix entre inhibiteurs d'ibrutinib et idélalisib dépend du profil du patient et du risque de survenue des effets secondaires ; précoces et troubles cardiaques à type d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire ou hémorragies avec les inhibiteurs de BTK, plus retardés avec les inhibiteurs de la PI3K-delta à type de pneumopathies interstitielles ou de diarrhée. Ces données vont être aussi modifiées dans un avenir proche par l'arrivée d'une autre classe de médicaments et notamment les inhibiteurs de BCL2, venetoclax ; les premiers résultats montrent une très grande efficacité et les stratégies thérapeutiques présentées peuvent être remises en cause très rapidement.

RÉSUMÉ INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux, alors qu'elle est rare en Asie. Elle est définie par la présence de plus de 5 G/L de lymphocytes B clonaux. Si son évolution est très hétérogène, le traitement des formes actives de la maladie, stades A et B progressifs et stade C de la classification de Binet, a bénéficié ces dernières années de progrès considérables. Nous envisagerons dans cet article le traitement de la LLC en première ligne et celui des patients en rechute ou réfractaires, avec ou sans inactivation de *TP53* : délétion 17p et/ou mutations du gène *TP53*. Nous discuterons la place de l'immuno-chimiothérapie, notamment le choix de l'anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab. Pour les inhibiteurs du BCR, nous nous limiterons aux molécules validées qui ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché : inhibiteurs de la *Bruton's tyrosine kinase* (BTK), ibrutinib et de la phosphatidylinositol 3-kinase delta, idélalisib. Compte tenu de son impact, la recherche d'une inactivation de *TP53* doit être réalisée avant chaque ligne thérapeutique, sa présence modifiant les stratégies thérapeutiques. Les traitements, s'ils sont bien codifiés, doivent tenir compte des effets secondaires, dont la prise en charge est parfois complexe.

SUMMARY THERAPEUTIC INDICATIONS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in Western countries, while it is rare in Asia. It is defined by the presence of more than 5 G/L of B cell clonal. If its evolution is very heterogeneous, the treatment required in the active forms of the disease, progressive stages A and B and stage C of the classification of Binet, benefited in recent years of considerable progress. We consider in this paper the treatment of CLL front line and in patients with relapsed or refractory (R/R), with or without inactivation of *TP53*: deletion or del(17p) and/or mutations of the *TP53* gene. We will discuss the place of immunochemotherapy, including the choice of anti-CD20 monoclonal antibodies: rituximab, ofatumumab or obinutuzumab. For BCR inhibitors, we will limit to the most mature drugs that have obtained marketing authorization: inhibitors of Bruton tyrosine kinase (BTK) ibrutinib and phosphatidyinositol 3-kinase (PI3K) delta, idelalisib. Given its impact, research inactivation of *TP53* should be performed before each line of therapy, his presence modifying therapeutic strategies. The treatments, if properly codified, must consider the often little known side effects, whose management is complex.

RÉFÉRENCES

1. Monnereau A, Remontet L, Mayandié M, et al. Estimation nationale de l'incidence et des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013. www.invs.santepubliquefrance.fr ou http://bit.ly/2djRc5T
2. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine : 1989 – 2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Franciim. Partie 2.Hémopathies Malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2016. www.invs.santepubliquefrance.fr ou http://bit.ly/2dIFNNS
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206.
5. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:289-301.
6. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 2007;133:945-50.
7. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al.; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-74.
8. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood 2016;127:208-15.
9. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B)

and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the german cll study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco 2014: abstract 19.

10. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-10.

11. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. Leukemia 2015;29:1602-4.

12. Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando 2015: abstract 1733.

13. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet 2015; 385:1873-83.

14. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2012;30:3209-16.

15. Michallet AS, Aktan M, Schuh A, et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary results from the randomized phase IIIb MABLE study. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, Sydney 2015.

16. Burger JA, Tedeschi A, Barr, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2015;373:2425-37.

17. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2015;126:2686-94.

18. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood 2014;123:1810-7.

19. Furman RR, Cheng S, Lu P, Setty M, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:2352-4.

20. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. N Engl J Med 2014;370:2286-94

21. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al.. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2014;16:169-76.

22. O'Brien S, Jones J, Coutre S, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients with Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results from the phase II RESONATE™-17 Trial. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco 2014:abstract 327.

23. Stilgenbauer S, Jones JA, Coutre S, et al. Outcome of ibrutinib treatment by baseline genetic features in patients with relapsed or refractory CLL/SLL with del17p in the RESONATE-17 study. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando 2015:abstract 833.

24. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29:3559-66.

25. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. RESONATE ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-23.

26. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:997-1007.

27. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. HELIOS investigators. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 2016;17:200-11.

28. Zelenetz AD, Robak T, Coiffier B et al. Idelalisib plus bendamustine and rituximab (BR) is superior to BR alone in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando 2015:LBA-5.

Surveillance d'une thérapie ciblée dans la leucémie lymphoïde chronique

Effets indésirables : aucune thérapie ciblée ne l'est parfaitement…

VÉRONIQUE LEBLOND*
AGNÈS BELLANGER**
* Hématologie clinique,
** Pharmacie à usage intérieur, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, université Pierre-et-Marie-Curie, UPMC Paris-6
Paris, France
veronique.leblond@aphp.fr
agnes.bellanger@aphp.fr

V. Leblond déclare avoir des liens d'intérêts ponctuels avec Acerta, Cellectis, Janssen, Janssen-Cilag, Gilead, GSK, Mundipharma, Pharmacyclics Roche et avoir été prise en charge lors de congrès par Mundipharma, Pfizer et Roche.

A. Bellanger déclare des liens ponctuels avec Roche ; et avoir été prise en charge lors de congrès par Novartis, Roche, Takeda et Amgen.

Les nouveaux principes actifs récemment commercialisés dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) sont deux inhibiteurs de la tyrosine kinase ciblant le récepteur des cellules B (BCR) dont la prescription est hospitalière, réservée aux hématologues. Ce sont l'ibrutinib (Imbruvica), inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et l'idélalisib (Zydelig), inhibiteur de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3K) dont la prescription est hospitalière et réservée aux spécialistes en hématologie (tableau 1).[1, 2]

L'expression « sans chimiothérapie » (ou chemo-free) ne signifie pas « dépourvu de toxicité ». Des publications récentes font état d'effets indésirables de grades 1 et 2, gênants au quotidien et pouvant limiter l'observance thérapeutique. Les figures 1 et 2 listent les principaux effets rapportés dans les essais cliniques avec leur délai d'apparition.

Avec l'idélalisib

• **Diarrhée.**[3] De grade 3 ou 4, elle apparaît chez 20-25 % des patients. Elle survient typiquement après un délai médian de 9 mois. Elle peut être de deux types. Apparue avant 2 à 3 mois, elle est bien contrôlée par un traitement symptomatique simple (lopéramide 2 gélules après chaque selle). C'est moins le cas si elle survient après 4 mois de traitement, ce qui nécessite de recourir à des médicaments indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin (budésonide [Entocort], mésalazine [Pentasa]). L'arrêt de l'idélalisib permet sa disparition en 1 mois. Après ce 1er épisode, on peut le prescrire à nouveau, mais il faut en diminuer la posologie (à 100 mg 2 fois par jour au lieu de 150 mg 2 fois par jour) en cas de récidive.

• **Pneumopathie interstitielle.**[3] Chez ces patients, l'apparition d'une dyspnée sans fièvre ou d'une toux peu productive doit faire réaliser une tomodensitométrie thoracique et un lavage broncho-alvéolaire pour éliminer une cause infectieuse et suspecter une pneumopathie médicamenteuse. Elle impose l'arrêt du traitement et la prescription d'une corticothérapie qui permet une rapide amélioration, mais pose la question de la réintroduction de l'idélalisib.

• **Toxicité hépatique.**[3] L'augmentation des transaminases, parfois à des valeurs très élevées (supérieures à 2 000 UI/L), est fréquente dans les études cliniques avec une normalisation en 24 à 48 heures à l'arrêt de l'idélalisib. De fait, un bilan biologique hépatique doit être prescrit tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement avec la conduite à tenir suivante : si l'augmentation est de grade 2, la surveillance est hebdomadaire jusqu'au retour à la normale ; si l'augmentation est de grade 3, l'idélalisib doit être arrêté, puis repris après normalisation des transaminases (à une posologie inférieure de 100 mg 2 fois par jour, augmentée à 150 mg 2 fois par jour si la valeur des transaminases revient à un niveau de grade 1 ou inférieur).

Avec l'ibrutinib

• **Saignements.**[4] Dès le 1er mois de traitement, 40 à 60 % des patients ont des saignements modérés. Dans les essais cliniques, dans la mesure où 48 % des patients traités avaient eu une hémorragie (tous grades confondus), mais que les 5 % qui avaient eu une hémorragie de grade 3 prenaient de la warfarine et un antiagrégant, la co-prescription d'antagonistes de la vitamine K est contre-indiquée en France. *In vivo*, il semble préférable de ne pas associer à ce type de médicaments le clopidogrel (Plavix) et le ticagrelor (Brilique). La prise isolée d'aspirine n'est pas contre-indiquée et on ne connaît pas bien l'impact des nouveaux anticoagulants oraux.[5, 6]

• **Troubles du rythme cardiaque.** Selon les études, 4 à 8 % des patients ont un épisode de fibrillation atriale ou de flutter au décours d'un événement favorisant (par exemple, une infection) et dans la « vraie vie » cette fréquence semble encore plus élevée. L'inhibition >>>

NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES PAR VOIE ORALE DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE. POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION			
DCI (nom commercial)	**Indications AMM (mentions légales au 1/11/2016)**	**Posologie***	**Modalités de prise**
ibrutinib (Imbruvica)	– en monothérapie : LLC en 1re ligne de traitement – en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR) : LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur (2e ligne) – en monothérapie : macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins un traitement antérieur (2e ligne), ou en 1re ligne quand une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée	420 mg/j, soit 3 gélules à 140 mg/j	Une prise par jour, environ une demi-heure avant ou deux heures après un repas
	– en monothérapie : lymphome des cellules du manteau en rechute ou réfractaire	560 mg/j, soit 4 gélules à 140 mg/j	
idélalisib (Zydelig)	– en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) : LLC en 1re ligne en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement – en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) : LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur (2e ligne) – en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures	300 mg/ jour, soit 1 comprimé à 150 mg 2 fois par jour	Deux prises par jour sans modalité particulière Dans toutes les indications, il est nécessaire de prendre des mesures pour réduire le risque d'infections sur la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et l'infection à cytomégalovirus

Tableau 1. AMM : autorisation de mise sur le marché ; DCI : dénomination commune internationale ; LLC : leucémie lymphoïde chronique.
* Conditions de remboursement non disponibles à ce jour.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Inhibiteurs du cytochrome 3A4 puissants (P) et modérés (liste non exhaustive)
Amiodarone, diltiazem, vérapamil **Antiviraux (traitement de l'infection par le VIH) :** indinavir, nelfinavir, ritonavir (P), saquinavir **Azolés :** fluconazole, itraconazole (P), kétoconazole (P), voriconazole **Macrolides :** clarithromycine (P), érythromycine, télithromycine Jus de pamplemousse et oranges de Séville (P)
Inducteurs du cytochrome 3A4 puissants (P) et modérés (liste non exhaustive)
Antiépileptiques : carbamazépine, fosphénitoïne, phénytoïne **Antiviraux (traitement de l'infection par le VIH) :** éfavirenz, névirapine **Barbituriques :** phénobarbital (P) Dexaméthasone, millepertuis (P), rifampicine
Inhibiteurs puissants et modérés du cytochrome 2D6 (liste non exhaustive)
Amiodarone **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :** citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline **Inhibiteurs de la tyrosine kinase :** imatinib, nilotinib, vémurafénib
Inducteurs de la P-gp (liste non exhaustive)
Dexaméthasone, doxorubicine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine, ritonavir, vinblastine
Inhibiteurs de la P-gp (liste non exhaustive)
Amiodarone, antifongiques azolés, atorvastatine, clarithromycine, cyclosporine, diltiazem, inhibiteurs de la protéase du VIH, jus de pamplemousse, méfloquine, tamoxifène, vérapamil

Tableau 2. P-gp : P-glycoprotéine ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

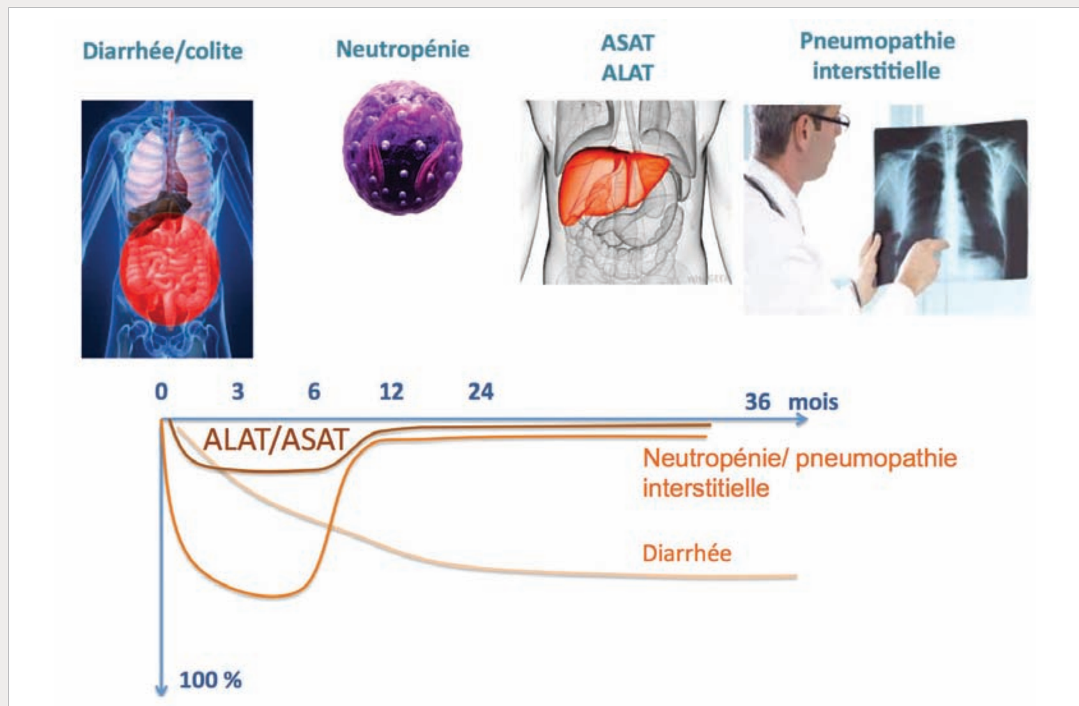


Figure 1. Cinétique d'apparition des effets indésirables les plus fréquents de l'idélalisib. D'après Loic Ysebaert. Correspondance en Onco-hématologie n°3 juin 2015. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase.

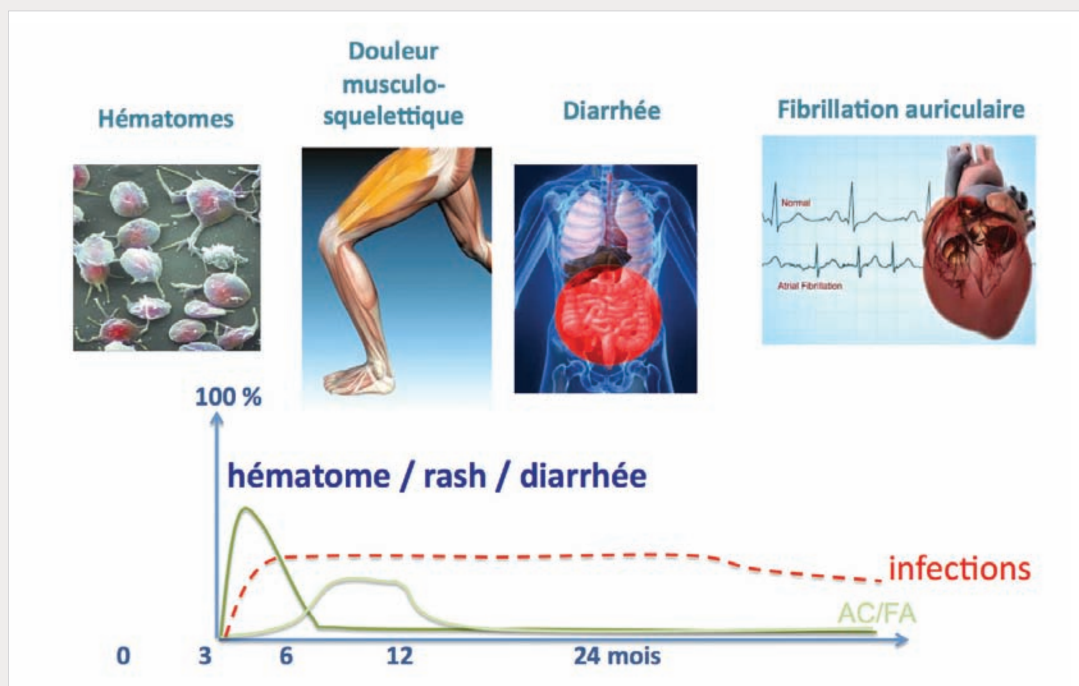


Figure 2. Cinétique d'apparition des effets indésirables les plus fréquents de l'ibrutinib. D'après Loic Ysebaert. Correspondance en Onco-hématologie n°3 juin 2015. AC/FA : arythmie cardiaque/fibrillation auriculaire.

MÉDICAMENTS SUBSTRATS* À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE
Médicaments Substrats * Principes actifs à marge thérapeutique étroite métabolisés par ces cytochromes
CYP 2B6 (liste non exhaustive)
Analgésiques : méthadone, tramadol **Antiplaquettaires :** clopidogrel, prasugrel **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : sertraline**
CYP 2C9 (liste non exhaustive)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens : diclofénac **Anticoagulants oraux :** warfarine, acénocoumarol **Anticonvulsivant :** phénytoïne **Sulfamides hypoglycémiants :** glibenclamide, glicazide, glimépiride
CYP 2C8 (liste non exhaustive)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase : enzalutamide, lapatinib, pazopanib, ponatinib **Divers :** Paclitaxel, Pioglitazone
CYP 2D6 (liste non exhaustive)
Analgésiques : codéine, oxycodone, tramadol **Anticancéreux :** tamoxifène **Bêta-bloquants :** métoprolol, propranolol **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :** citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, venlaflaxine **Inhibiteurs de la tyrosine kinase :** ibrutinib (faible), imatinib, ponatinib **Divers :** captopril, désipramine, flécaïnide, halopéridol, imipramine, rispéridone
CYP 2C19 (liste non exhaustive)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase : axitinib, imatinib, lapatinib, nilutamide, thalidomide
CYP 3A4 (liste non exhaustive)
Agent de motilité gastro-intestinale : cisapride **Analgésiques :** alfentanil, buprénorphine, fentanyl, méthadone **Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques :** alfuzosine **Antiarythmiques :** amiodarone, bépridil, disopyramide, lidocaïne, quinidine **Antibiotiques :** clarithromycine, télithromycine **Anticancéreux :** cyclophosphamide, exemestane, létrozole, tamoxifène, torémifène, vincristine, vinblastine **Anticoagulants oraux :** dabigatran, rivaroxaban, warfarine **Anticonvulsivants :** carbamazépine **Antifongiques :** kétoconazole, itraconazole, posaconazole , voriconazole **Antihypertenseurs :** amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine **Antimycobactériens :** rifabutine **Antipsychotiques :** pimozide, quétiapine **Immunosuppresseurs :** ciclosporine, sirolimus, tacrolimus **Inhibiteurs calciques :** amlodipine, diltiazem, nicardipine, nifédipine **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :** atorvastatine, lovastatine, simvastatine **Inhibiteurs de la tyrosine kinase :** abiratérone, axitinib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, dasatinib, enzalutamide, erlotinib, éverolimus, gefitinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandétanib, vismogenib **Sédatifs, hypnotiques :** benzodiazépines, midazolam, triazolam
P-glycoprotéine (liste non exhaustive)
Anticoagulants oraux : apixaban, dabigatran, rivaroxaban **Antiplaquettaires :** clopidogrel, prasugrel, ticagrelor **Bêta-bloquants :** carvédilol, céliprolol **Immunosuppresseur :** ciclosporine, tacrolimus, sirolimus **Inhibiteurs de la tyrosine kinase :** dasatinib, erlotinib, géfitinib, idelalisib + métabolite, imatinib, nilotinib **Divers :** amitryptiline, atanazavir, darunavir, citalopram, clozapine, cortisol, dexaméthasone, diltiazem, docétaxel, dolutégravir, érythromycine, étoposide, fentanyl, fluvastatine, fosamprénavir, itraconazole, méthadone, méthylprednisolone, nelfinavir, nortryptiline, olanzapine, paclitaxel, phénobarbital, phénytoïne, quinidine, ritonavir, saquinavir, tamoxifène, venlafaxine, vérapamil, vinblastine, vincristine

Tableau 3. * L'administration concomitante avec des inducteurs ou inhibiteurs d'un de ces cytochromes (CYP) peut diminuer ou augmenter l'exposition systémique à ces médicaments.

>>> provoquée par le médicament semble interférer avec un circuit de protection du rythme cardiaque et augmenter le risque de fibrillation atriale et de cardiomyopathie. Un bilan cardiologique doit être envisagé chez les patients aux antécédents d'arythmie cardiaque/fibrillation auriculaire, ou l'ibrutinib être remplacé par un autre médicament si cela est possible. Cette donnée rend urgent un travail commun avec les cardiologues pour définir des règles d'utilisation de l'ibrutinib en cas de survenue d'une fibrillation atriale.

• **Douleurs musculo-squelettiques.** Elles sont également décrites et répondent bien à la baisse de la posologie de l'ibrutinib.

Risque d'infection

Les tyrosine kinases BTK et PI-3K delta sont exprimées dans les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T/NK, et les monocytes. Dans les études cliniques, de 0 à 10 % d'infections de grade supérieur à 3 sont rapportées les 6 premiers mois de traitement. Depuis mars 2016, une nouvelle recommandation est intervenue pour débuter, chez les patients sous idélalisib, une prophylaxie contre les infections à *Pneumocystis jirovecii* et surveiller leur hémogramme, repérer chez les patients les signes et symptômes d'infection ou tout signe respiratoire, effectuer si possible une surveillance clinique et biologique *(polymerase chain reaction)* régulière pour les infections à cytomégalovirus, interrompre le traitement par idélalisib en cas de survenue d'une neutropénie modérée ou sévère.

Des interactions médicamenteuses à détecter

La plupart des médicaments des thérapies ciblées par voie orale subissent un métabolisme hépatique par les cytochromes P450. De fait, la prévalence des interactions médicamenteuses chez des patients traités par des anticancéreux oraux atteint 46 % des patients avec des effets indésirables graves pour 16 % d'entre eux.[7]

L'ibrutinib est principalement métabolisé par les cytochromes 3A4 et, de façon minime, et, par le 2D6. La cinétique de l'ibrutinib peut donc être affectée par d'autres médicaments: l'utilisation concomitante avec de puissants inhibiteurs/inducteurs de ces cytochromes **(tableau)** doit être évitée dans la mesure du possible. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inhibiteur du cytochrome 3A4 doit être utilisé, réduire la dose d'ibrutinib à 140 mg (1 gélule/jour). Par ailleurs, pour sa dissolution et son absorption, ce médicament nécessite un pH gastrique acide. Inhibiteurs de la pompe à protons et antiacides (anti-H2 et autres antiacides topiques) doivent donc être évités.

L'idélalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du cytochrome 3A4: seuls les inducteurs modérés et puissants du cytochrome 3A4 doivent être évités avec l'idélalisib (risque d'inefficacité). L'idélalisib est aussi un substrat de la P-gp (pompe d'efflux ATP dépendante) : la cinétique de l'idélalisib peut être affectée par des inhibiteurs de la P-gp nécessitant une surveillance renforcée des effets indésirables **(tableau)**. Par ailleurs, le métabolite de l'idélalisib est un puissant inhibiteur du cytochrome 3A4 et l'idélalisib est à la fois un inhibiteur et un inducteur du cytochrome 2C8 et un inducteur des cytochromes 2C9, 2C19, 2B6. L'idélalisib affecte la cinétique des médicaments substrats à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces cytochromes **(tableau 3)** : l'association doit être prise en compte (surveillance clinique ou pas de prescription concomitante).

Enfin, plus du tiers des patients ont recours également en automédication à des compléments alimentaires à base de plantes médicinales qui sont à la source de nombreuses interactions médicamenteuses et que l'interrogatoire doit systématiquement rechercher pour en évaluer les risques.[8]

RÉFÉRENCES

1. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al.; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-3.
2. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:997-1007.
3. Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. Leuk Lymphoma 2015;56:2779-86.
4. Molica S. The clinical safety of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Expert Opin Drug Saf 2015;14:1621-9.
5. Levade M, Severin S, Gratacap MP, Ysebaert L, Payrastre B. Targeting kinases in cancer therapies: adverse effects on blood platelets. CurrPharm Des 2016;22:2315-22.
6. Levade M, David E, Garcia C. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. Blood 2014;124:3991-5.
7. Van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br J Cancer 2013;108:1071-8.
8. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH, et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: a study of Middle Eastern oncology health care professionals. Cancer 2016;122:598-610.

Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en ambulatoire : un nouveau concept

D'une prise en charge « hospitalo-centrée » à une prise en charge « hospitalo-guidée »

VÉRONIQUE LEBLOND*
AGNÈS BELLANGER**
* Hématologie clinique,
** Pharmacie à usage intérieur, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, université Pierre-et-Marie-Curie, UPMC Paris-6 Paris, France
veronique.leblond@aphp.fr
agnes.bellanger@aphp.fr

Le traitement et la prise en charge des hémopathies malignes ont fait l'objet ces dernières années de progrès considérables. Les patients peuvent bénéficier d'un nombre accru de « lignes » de traitements, faisant du cancer une maladie chronique, mais avec une prise en charge et un parcours de soins de plus en plus complexes, notamment du fait que de plus en plus de traitements ciblés sont administrés par voie orale à des patients souvent âgés, ayant des comorbidités et polymédicamentés. Concevoir une nouvelle offre de soins multidisciplinaire devient urgent afin d'éviter des ruptures de traitement, de permettre une gestion optimale des effets indésirables (v. p. 1026) et des interactions médicamenteuses et de maximiser l'observance. Cette réflexion a pour but de faire évoluer nos organisations et de nous permettre également d'innover dans ce nouveau contexte de prise en charge.

L'observance, un enjeu pour la santé du patient et pour le système de santé

L'observance d'un traitement médicamenteux est décrite comme la coopération volontaire du patient pour prendre ses médicaments comme ils lui ont été prescrits. Cela inclut le choix du bon moment, du bon dosage et de la bonne fréquence de prise par le patient (qui doit concerner plus de 90 % des prises). On a longtemps cru que l'observance des patients atteints de cancer était supérieure, par crainte d'une récidive ou du décès, à celles des autres groupes de patients affectés de maladies chroniques. De nombreuses études ont infirmé cette croyance : dans la leucémie myéloïde chronique, une étude a noté 26,4 % de patients non observants (prenant moins de 90 % des prises d'imatinib).[1] La mauvaise observance du patient est possible à tout moment du traitement pour de multiples raisons : comportementales, dues à une gestion complexe du traitement ou encore du fait d'une interaction ou d'une communication non optimale avec les professionnels de santé.[2, 3]

Un changement de paradigme pour la prise en charge du patient

Le parcours de soins des patients atteints d'hémopathies malignes est complexe car il peut faire intervenir des périodes de prise en charge hospitalière en alternance avec des périodes de prise en charge ambulatoire. D'une prise en charge « hospitalo-centrée », on se dirige vers une prise en charge « hospitalo-guidée » des patients à leur domicile. Une étude récente de modélisation du parcours de soins de patients traités par anticancéreux oraux a identifié les risques liés en grande partie à un défaut de formation et/ou d'information des patients et/ou des professionnels de santé concernant ces traitements et leur gestion[4] (v. p. 1026). Il est donc nécessaire de développer des actions de coordination de soins anticipés entre la ville et l'hôpital, en s'adaptant au mieux à l'état de santé, à la situation familiale et aux souhaits du patient (prise en charge lisible et fluide), une désorganisation engendrant des coûts pour le système de santé, des ré-hospitalisations et des consommations de soins de ville évitables.

Quelles actions pour accompagner le virage ambulatoire de la chimiothérapie anticancéreuse ?

Des réorganisations au sein des structures hospitalières avec la mise en place d'équipes multidisciplinaires (médecin, infirmière, pharmacien, assistante sociale, psychologue…)

Des infirmières de coordination dédiées au suivi des patients ambulatoires

L'expérimentation des infirmières de coordination (IDEC) a permis de montrer les bénéfices multiples en termes de vision plus globale de la prise en charge, de sensibilisation aux problématiques sociales, d'amélioration de la qualité de la relation avec le patient, et de consolidation et fluidification des relations entre la ville et l'hôpital. Leur intervention par des consultations >>>

* Conciliation médicamenteuse : processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur la coordination pluriprofessionnelle (ville et hôpital) afin de sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient.

de suivi des patients sous chimiothérapie orale en appui et en relais des consultations avec les oncologues ou hématologues permet de réduire le temps passé en consultation avec le spécialiste, tout en assurant un niveau de proximité avec le patient par quatre fonctions clefs : l'évaluation des besoins et des symptômes, l'information et l'éducation, le soutien et la fonction de continuité et de coordination.

Leur rôle peut se limiter à la durée du traitement, s'étendre à la préparation de la sortie, voire au-delà de la sortie d'hospitalisation en assurant un suivi à long terme des patients.

L'implication du pharmacien hospitalier clinicien

La mission du pharmacien est d'analyser la prise en charge médicamenteuse globale du patient. Cette analyse à la primo-prescription (avant la thérapie spécifique par voie orale) peut être associée à une conciliation* des traitements médicamenteux dont la place est certaine pour la continuité des prescriptions lors des transitions ville-hôpital-ville. Une erreur ou une divergence interviendrait entre les traitements prescrits en ambulatoire et en établissement pour un patient sur deux (en fait une erreur pour 313 sur 670 patients).[5] Ces erreurs seraient à l'origine d'événements indésirables dans environ 20 à 60 % des cas. L'analyse du pharmacien permet, en relation avec le médecin, un éventuel ajustement de la prescription. La validation pharmaceutique de l'ensemble des traitements conduit à l'élaboration d'un plan de prise conçu avec le patient pour optimiser son observance.[6]

Le suivi thérapeutique pharmacologique des thérapies ciblées par voie orale qui vise à mesurer les concentrations sanguines et à individualiser les posologies en conséquence afin d'optimiser l'exposition circulante des médicaments peut garantir la sécurité d'utilisation et le suivi de l'observance.[7]

Des structures de coordination hôpital-ville ou plateforme de prise en charge

Des plateformes de prise en charge du patient ont déjà été mises en place avec la possibilité de recours à une équipe multidisciplinaire associant des médecins de plusieurs disciplines (médecins spécialistes de la douleur, des soins de support, ou spécialistes d'organes selon les effets indésirables observés…) ainsi que des pharmaciens comme dans la plateforme ONCORAL aux Hospices civils de Lyon (plateforme ONCOlogique pluridisciplinaire pour les patients ambulatoires sous thérapie anticancéreuse par voie ORALe) ou la plateforme ATHOS/ARIANE à l'hôpital Cochin (Assistance publique-Hôpitaux de Paris).

La finalité est de mettre en place un suivi ville-hôpital afin d'éviter les ré-hospitalisations en urgence. Des contacts téléphoniques réguliers avec le patient permettent de détecter, entre deux cures à l'hôpital, d'éventuels effets indésirables ou une aggravation de son état de santé.

Cette organisation de suivi personnalisé du patient a fait l'objet d'une analyse médico-économique en 2012 montrant une réduction des ré-hospitalisations et donc des coûts évités.[8]

Une mobilisation plus forte des acteurs de ville

Les professionnels de santé de premier recours sont confrontés aux effets indésirables apparaissant chez les patients traités en ambulatoire.

L'implication des médecins généralistes

L'information du médecin traitant devrait être réalisée par les médecins hospitaliers grâce à la lettre de liaison (conformément au décret 2016-995 du 20 juillet 2016) incluant des informations concernant la prescription médicamenteuse, une fiche d'information sur la thérapie ciblée prescrite (disponible sur les sites de l'Institut du cancer ou des réseaux régionaux de cancérologie comme ONCORIF ou de sociétés savantes comme la Société française de pharmacie oncologique : ONCOLIEN). Ces fiches permettent au médecin de connaître les modalités de prescription et de suivi, les effets indésirables les plus fréquents et la modalité de la prise en charge, ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles. En cas d'intervention du pharmacien, un courrier d'intervention pharmaceutique de conciliation cosigné par le médecin et le pharmacien hospitalier est adressé avec le Plan personnalisé de soins et le Plan personnalisé après cancer.

Enfin, la mise en place de numéros de téléphone uniques, dédiés pour faciliter le lien téléphonique entre la ville et l'hôpital, permet au médecin traitant de contacter les établissements à tout moment pour orienter leurs patients vers une prise en charge hospitalière et obtenir un rendez- vous sous 24 heures, mais aussi pour obtenir un renseignement complémentaire sur la prise en charge du patient.

L'intervention des infirmières libérales

Tout comme les médecins traitants, les infirmières libérales interviennent dans les parcours de soins à domicile. L'infirmière peut être amenée à expliquer un schéma thérapeutique mal compris, à relever un problème d'observance ou encore à rapporter au médecin traitant un effet indésirable inattendu en parallèle de la déclaration à la pharmacovigilance.

Le rôle des pharmaciens d'officine

Le renouvellement du traitement, souvent mensuel, auprès du pharmacien fait de ce dernier un acteur de prédilection pour le suivi. Le pharmacien d'officine organise un entretien pharmaceutique et reprend avec le patient, grâce au carnet de liaison, le plan de soins et les fiches d'information en expliquant à nouveau le rôle de chacun des médicaments prescrits. Le dossier pharmaceutique peut servir d'appui pour évaluer en continu l'observance des patients et permettre une réactivité en temps réel.
Le pharmacien d'officine, comme son homologue hospi-

talier, a également un rôle essentiel dans « l'interception » des interactions médicamenteuses.

Une sollicitation plus forte des réseaux régionaux et territoriaux

Dans une logique de coordination hôpital-ville, on constate un renforcement du rôle des réseaux régionaux de cancérologie, pour la mise en place d'outils d'information destinés aux patients et aux professionnels de santé, et des réseaux territoriaux en complément des professionnels de ville pour l'accompagnement et l'éducation à leur domicile des patients à la pathologie complexe.

Le rôle des associations de patients

Les associations de patients constituent des acteurs légitimes de défense des intérêts des patients. Avec le développement des thérapies orales, les associations de patients peuvent assurer un rôle de conseil, d'orientation, de soutien et de partage d'expérience.

Les supports de suivi des patients et documents de liaison : dématérialisation et décentralisation du suivi

L'accompagnement des patients prend de nouvelles formes avec les objets connectés et la télésurveillance. Malgré l'aspect pratique des outils de suivi en ligne, leur efficacité dépend fortement du niveau d'adhésion de l'utilisateur qui relève à la fois de la motivation du prescripteur et de l'appétence du patient. De tels outils ne se suffisent pas à eux-mêmes et exigent la disponibilité concomitante d'un acteur de santé prêt à réagir en cas de survenue de complications. Par ailleurs, on reste en attente du déploiement généralisé des outils nationaux à l'instar du dossier pharmaceutique : le « dossier médical partagé » et le « dossier communiquant en cancérologie » qui permettront une sécurisation et une fluidification du partage de l'information sur le territoire entre les différents acteurs gravitant autour du patient.

UNE RÉVOLUTION

Ce changement de paradigme ne se limite pas au territoire français : cette réflexion est présente dans tous les pays développés avec des propositions d'organisation. Pour preuve durant les derniers congrès d'oncologie (congrès de l'*American Society of Clinical Oncology*) et d'hématologie (congrès de l'E*uropean Hematology Association*) en juin 2016, de nombreuses communications ont débattu d'une nouvelle pratique collaborative à l'ère des soins multidisciplinaires. Une révolution est en marche, avec et pour les patients.

V. Leblond déclare avoir des liens d'intérêts ponctuels avec Acerta, Cellectis, Janssen, Janssen-Cilag, Gilead, GSK, Mundipharma, Pharmacyclics Roche et avoir été prise en charge lors de congrès par Mundipharma, Pfizer et Roche.

A. Bellanger déclare des liens ponctuels avec Roche ; et avoir été prise en charge lors de congrès par Novartis, Roche, Takeda et Amgen.

RÉSUMÉ PRISE EN CHARGE DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE EN AMBULATOIRE : UN NOUVEAU CONCEPT

Le traitement et la prise en charge des hémopathies malignes ont fait l'objet ces dernières années de progrès considérables. Un nouveau paradigme de pratique médicale se dessine en particulier pour la leucémie lymphoïde chronique avec de plus en plus de traitements ciblés administrés par voie orale, s'adressant à des patients souvent âgés, avec des comorbidités et polymédicamentés, nécessitant la conception d'une nouvelle offre de soins multidisciplinaire afin d'éviter des ruptures de traitement et de permettre une gestion optimale des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. D'une prise en charge « hospitalo-centrée », on se dirige vers une prise en charge au domicile des patients « hospitalo-guidée ». Les actions doivent se faire avec les établissements de santé, les professionnels de santé hospitaliers et libéraux, les réseaux et associations de patients, autour de plusieurs axes : le bon usage des médicaments, la coordination ville-hôpital, l'information du patient, la formation des professionnels de santé.

SUMMARY AMBULATORY CARE MANAGEMENT OF PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA; A NEW CONCEPT

In recent years, considerable progress has been made in the treatment and management of hematologic malignancies. In particular, a new medical practice paradigm is emerging for chronic lymphocytic leukemia (CLL) with more and more targeted oral therapies, often for older and elderly patients with multimorbidity (or multiple chronic diseases) and polypharmacy requiring a new concept of multidisciplinary care so as to avoid discontinuities in treatment and optimize management of adverse reactions and drug-drug interactions. There is a shift away from 'hospital-centered' management to patient-centered home care guided by the hospital. Decisions have to be made with health establishments, hospital and primary healthcare professionals, patient-centered networks and patient associations, organized around several objectives: the proper use of medication, coordination of hospital and home care, patient information and the training of healthcare professionals.

RÉFÉRENCES

1. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol 2010:28:2381-8.
2. Berry DL, Blonquist TM, Hong F, Halpenny B, Partridge AH. Self-reported adherence to oral cancer therapy: relationships with symptom distress, depression, and personal characteristics. Patient Prefer Adherence 2015;9:1587-92.
3. Verbrugghe M, Duprez V, Beeckman D, et al. Factors influencing adherence in cancer patients taking oral tyrosine kinase inhibitors: a qualitative study. Cancer Nurs2016;39:153-62.
4. Renet S, Maritaz C, Lotz JP, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins: modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. Bull Cancer 2016;103:345-52.
5. Hellström LM, Bondesson Å, Höglund P, Eriksson T. Errors in medication history at hospital admission: prevalence and predicting factors. BMC Clinical Pharmacology 2012;12:9.
6. Felton MA, van Londen GJ, Marcum ZA. Medication adherence to oral cancer therapy: The promising role of the pharmacist. J Oncol Pharm Pract 2016;22:378-81.
7. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two targeted therapies. Eur J Cancer 2014;50:2020–36.
8. Coriat R, Boudou-Rouquette P, Durand JP, et al. Cost Effectiveness of integrated medicine in patients with cancer receiving anticancer chemotherapy oncol practice. 2012;8;205-10